1935

Aus dem Pharmakologischen Institut der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen.

Ein Beitrag zur Pharmokologie des Mutterkorns.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen.

vorgelegt von

Johann Wutz

aus Schwarzach (Oberpfalz).

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Februar 1935.

1935.

Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3.

1935/431

Dekan: Herr Prof. Dr. O. Goetze.
Referent: Herr Prof. Dr. K. Schübel.

Meinem lieben Onkel Franz Xaver Wutz Stadtpfarrer in Waldsassen gewidmet.

Disposition.

A. Einleitung: Herrschende Anschauung 5

Die Alkaloide werden als Träger der Mutterkornwirkung angesehen.

Referat

über die überraschende Beobachtung des Engländers Moir am puerperalen Uterus der Frau bei peroraler Verabreichung von praktisch alkaloidfreien Mutterkornextrakten.

B. Experimenteller Teil. 7

a) Auswahl der Tiere, Operationstechnik und Versuchsanordnung. 7

b) Auswahl der Mutterkornpräparate. 9

C. Beschreibung der Versuchsergebnisse. 9

D. Besprechung der Versuchsergebnisse. 18

E. Zusammenfassung. 20

F. Literaturnachweis. 23

A. Einleitung.

„Das Mutterkorn nimmt von alters her botanisch durch seine eigenartige Pilznatur, toxikologisch und therapeutisch durch seine spezifischen Wirkungen, in neuerer Zeit als Fundgrube biologisch wichtiger und interessanter Stoffe unter den Drogen eine Sonderstellung ein." Mit diesen Worten schließt Stoll (1) ein Referat über Bargers Monographie „Ergot and Ergotisme". Zu manchen Mutterkornproblemen, die durch eine umfangreiche Forschung teils gelöst, teils der Lösung nahegebracht schienen, ist jüngst ein neues Problem getreten, das für die klinische Anwendung der Droge und ihren Zubereitungen von Bedeutung zu werden verspricht.

Therapeutisch wurde das Mutterkorn in der „Volksmedizin" längst verwendet, bevor es zu Anfang des vorigen Jahrhunderts, zuerst in Amerika, als „pulvis parturiens" in die offizielle Medizin eingeführt und als solches oder als Decoct verabreicht wurde.

Die pharmazeutisch-medizinische Bedeutung der Droge veranlaßte in der Folgezeit zahlreiche Forscher nach den wirksamen Stoffen des Mutterkorns zu suchen. Ein erster Erfolg war die Isolierung von Histamin und Tyramin durch Barger. Von größter Bedeutung war aber die Darstellung der spezifischen Alkaloide Ergotoxin und Ergotamin. Ersteres wurde 1906 gleichzeitig von Barger und Carr und von Kraft isoliert, letzteres 1918 von Stoll. Diese beiden therapeutisch hochaktiven Alkaloide Ergotoxin und Ergotamin lassen sich in manchen Eigenschaften nämlich den Farbenreaktionen, der optischen Drehung (stark links drehend), den Zersetzungsprodukten und vor allem durch biologische Reaktionen bisher kaum voneinander unterscheiden. Experimentell-biologisch sind sie durch folgende Eigenschaften gekennzeichnet: Durch die Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterus, die ihre therapeutische Verwendung als Uterotonikum bedingt und durch die Wirkung auf die glatte Muskulatur der Gefäße. Durch ihren

Antagonismus gegen Adrenalin; sie kehren infolge ihrer hemmende
Wirkung auf den Sympathikus die blutdruckerhöhende Wirkun
des Adrenalins in eine blutdrucksenkende um. Diese „vasomotorisch
Umkehr" scheint für die Alkaloide am meisten spezifisch zu sei
und wird auch zu ihrem quantitativen Nachweis auf biologischen
Wege und zur Unterscheidung von den uteruswirksamen „unspezifi-
schen Basen" Histamin und Tyramin benützt. Endlich durch ihr
toxische Wirkung: Gangrän am Hahnenkamm oder am Ratten-
schwanz und Abort bei der schwangeren Katze.

Die Herstellung und leichte Zugänglichkeit des kristallisierte
Ergotamins (Ergotamintartrat Stoll = Gynergen) führte zu aus-
gedehnter Verwendung dieses exakt dosierbaren Reinalkaloids i
der Therapie, anstatt der in ihrem Alkaloidgehalt inkonstante
Droge und ihrer galenischen Zubereitungen.

Die herrschende Anschauung über die Bedeutung der spezifi-
schen Alkaloide für die Mutterkornwirkung, wie sie durch exakt-
experimentelle Forschung begründet und von der Klinik auf Grun
praktischer Erfahrung übernommen wurde, wird z. B. von Roth-
lin (2) wiedergegeben: „Es besteht kein Zweifel, daß die Mutter-
kornwirkung ausschließlich in den Alkaloiden verkörpert ist. Jeden-
falls steht und fällt der therapeutische Wert des Mutterkorns mi
den beiden Alkaloiden Ergotoxin und Ergotamin."

Die Frage nach den Trägern der spezifischen Mutterkornwir-
kung war also allgemein zugunsten der spezifischen Alkaloide ent-
schieden. Um so mehr müssen die Untersuchungsergebnisse vo
Moir (3) überraschen, die er selber in folgenden Worten zusam-
menfaßt: „Die den alten Geburtshelfern bekannte charakteristisch
Wirkung des Mutterkorns rührt von einer Substanz her, die ein
rasche und energische Wirkung besitzt und die weder Ergotoxin
Ergotamin, Tyramin noch Histamin ist. Hieraus geht hervor, dal
die Mutterkornalkaloide, die man bisher für hochwichtig hielt
in Wirklichkeit nur eine nebensächliche Rolle bei der klinischen Wir-
kung der Droge spielen." Zu diesen Schlußfolgerungen, die de
bekannte Forscher auf dem Mutterkorngebiet Dale in einem Nach
wort zu Moirs Arbeit als berechtigt anerkennt, kommt Moi
auf Grund seiner Befunde am puerperalen Uterus der Frau. E
verfolgte messend die Aenderungen des intrauterinen Drucks, inde
er in den Uterus einen Gummiballon steril einführte und die au
diesem übertragenen Druckschwankungen mittels eines schreiben
den Quecksilbermanometers registrierte. Mit dieser Methode stell
er fest, daß bei der Verabreichung praktisch in Frage kommende
Dosen Ergotoxin und Ergotamin wenig und unsicher wirksam sin
und deren Wirkung erst nach längerer Zeit (über $^1/_2$ Stunde) ein
tritt, daß Histamin und Tyramin wirkungslos sind und daß durc

Kombination mit Histamin oder Tyramin keine Aenderung oder Verstärkung der Ergotoxinwirkung eintritt. Dagegen erzielte Moir durch perorale Verabreichung von flüssigen oder festen Extrakten oder entfettetem Mutterkornpulver stets eine kräftige Tonuszunahme des Uterus, die von ziemlich frequenten rhythmischen Kontraktionen begleitet war. Sehr auffällig war der schnelle Eintritt dieser Wirkung meist schon nach 4—11 Minuten, ganz im Gegensatz zu dem trägen Einsetzen der Wirkung nach Ergotoxin. Jener Effekt trat aber nicht nur mit Alkaloid-reichen Drogen und schonend hergestellten Zubereitungen ein, sondern, und darin liegt der Kernpunkt der Moir'schen Befunde, auch mit solchen Extrakten und Drogenpulvern, die wegen ihrer langen Lagerungszeit, der Art ihrer Aufbewahrung und der Verarbeitungsweise praktisch als alkaloidfrei anzusprechen waren. Demnach konnte Moir (3) sagen: „Die Uteruskontraktionen, welche durch feste und flüssige Mutterkornextrakte hervorgerufen werden, stehen, was ihren Beginn, ihre Natur und Frequenz betrifft, in einem großen Gegensatz zu den Kontraktionen, welche durch Ergotoxin und Ergotamin hervorgerufen werden, und es muß nun angenommen werden, daß sie durch einen anderen Bestandteil des Mutterkorns verursacht sind." Dieser nicht identifizierte Bestandteil, dessen Wirkung schon den alten Aerzten bekannt war, hat sich bisher der Feststellung durch Laboratoriumsmethoden entzogen, und Dale (3) meint, daß zu weiteren Untersuchungen die Ausarbeitung einer neuen spezifischen tierexperimentellen Methode notwendig sei. Es schien deshalb von Interesse, einige zur Verfügung stehende Mutterkornextrakte, die systematisch von Alkaloiden und Begleitstoffen befreit waren an dem üblichen biologischen Testobjekt, dem überlebenden Meerschweinchenuterus, zu prüfen. Dadurch sollte ev. auch festgestellt werden, ob die Wirksamkeit der Alkaloidfreien Extrakte bisher wirklich nur übersehen („overlooked"), wie Moir meint, sei, oder ob sie im pharmakologischen Versuch am Uterus des Meerschweinchens überhaupt nicht zutage tritt.

B. Experimenteller Teil.

a) Auswahl der Tiere, Operationstechnik, Versuchsanordnung.

Bei der Auswahl der Meerschweinchen beschränkten wir uns abweichend von der Vorschrift für die Standardisierung von Hypophysenpräparaten darauf, solche Tiere zu verwenden, die vor Beginn der Versuche 4 Wochen von den Männchen getrennt gehalten, also sicher nicht

schwanger waren. Das Gewicht der Tiere lag zwischen 400 und 500 gr. In einem Teil der Versuche wurden deswegen auch kleinere in einzelnen Fällen sogar größere und lebhaftere Spontankontraktionen der überlebenden Uteri beobachtet.. Das Uterushorn wurde den Tieren jeweils in Urethannarkose entnommen (3—4 Stunden vor der Operation 0,6 ccm einer 25%igen Urethanlösung pro 100 gr. Körpergewicht subkutan injiziert). Nach Eröffnung des Abdomens in der linea alba wurde das eine Horn am Uteruskörper unterbunden, distal davon durchtrennt, die Ligamente durchschnitten und so das Horn samt Ovar herausgenommen. Das andere Uterushorn verblieb bis zur Entnahme im nächsten Versuch, kurz vor seiner Verwendung im lebenden, narkotisierten Tier. Verschluß der Bauchhöhle erfolgte durch Muskelnaht und Hautklemmen. Derart gewonnene Uterusstücke zeigen im Allgemeinen eine gleichmäßige Empfindlichkeit. Bei Entnahme des ganzen Uterus aus dem durch Nackenschlag getöteten Tier ist dagegen das im Eisschrank stundenlang aufbewahrte Horn erfahrungsgemäß meist giftempfindlicher als das unmittelbar verarbeitete. Außer dem isolierten Uterus des Meerschweinchens wurde auch der der weißen Ratte zu den Prüfungen herangezogen. Der Rattenuterus vollführt (im Gegensatz zu dem des Meerschweinchens) normalerweise spontane, gleichmäßige, große und rhythmische Kontraktionen. Es handelt sich nur beim virginellen Meerschweinchenuterus um ein im Idealfall ruhendes Organ, beim Rattenuterus dagegen um ein von vornherein spontan arbeitendes Objekt. Deshalb muß sich der gleiche Reiz an den beiden Versuchsobjekten verschieden auswirken, was bei der Beurteilung der erfolgten Wirkung nicht außer Acht gelassen werden darf. Urethannarkose und Uterusentnahme wurden bei den Ratten in gleicher Weise wie beim Meerschweinchen durchgeführt. Es handelte sich um ausgewachsene, etwa 1 Jahr alte, 150—200 gr. schwere Rattenweibchen.

Zur Aufnahme der Uterusstücke diente ein starkwandiges 35 ccm fassendes Zentrifugenglas, das in ein als Wasserbad und Wärmeregulator dienendes, großes Becherglas eingehängt wurde. Das Wasserbad wurde mittels eines Mikrobrenners konstant auf der Temperatur von 40—41° gehalten. Die Temperatur der Ringerlösung im Zentrifugenglas war jeweils 2° tiefer, also 38—39°. In das Zentrifugenglas tauchten durch eine Klammer miteinander verbunden ein am unteren Ende zu einem feinen Häkchen gebogener Glasstab zur Befestigung des Uterushorns, ferner ein feinausgezogenes Glasrohr zur Durchperlung der Ringerflüssigkeit mit Luft aus dem Gasometer und schließlich ein auf den Boden reichendes Glasrohr zum Absaugen beim Wechseln der Ringerlösung. Das freie Ende des Uterushorns wurde mittels Faden mit einem dreifach vergrößernden Schreibhebel verbunden, der die Bewegungen auf einem langsam laufenden Kymagraphion aufzeichnete.

Die jeden Tag frisch bereitete Ringerlösung wurde in Anlehnung an die Vorschrift von Knaffl-Lenz (4) hergestellt und hatte folgende Zusammensetzung:

Kochsalz	9,0
Kaliumchlorid	0,42
Calciumchlorid (wasserfrei)	0,24
Magnesiumchlorid (wasserfrei)	0,05
Natriumbikarbonat	0,5
Dextrose	0,5
Aqua dest. ad.	1000,0

b) Auswahl der Mutterkornpräparate.

Zu den Versuchen standen folgende Präparate zur Verfügung, die uns in dankenswerter Weise vom chemischen Hauptlaboratorium der Fabrik E. Merck in Darmstadt zur Verfügung gestellt wurden:

I. Extractum secalis cornuti spissum.
1 Teil = 4 Teile Droge. Dunkelbraunes zähes Extract.

II. Von spezifischen Alkaloiden befreites und gereinigtes Extract; 1 Teil = 1 Teil Droge. Hellgelbe, klare, durchsichtige Flüssigkeit.

III. Präparat frei von spezifischen Alkaloiden und Histamin; 1 Teil = 4 Teile Droge; brauntrübe Flüssigkeit, in der sich nach Abschluß der Versuche ein amorpher Bodensatz und Schimmelbildung zeigt.

IV. Wasserlösliche dialysierbare 5%ige Lösung von Secalesäuren; rotbraune Flüssigkeit von leicht saurer Reaktion. Wegen Schimmelbildung wurde das Präparat mit einigen Tropfen Chloroform konserviert.

V. 5%ige neutralisierte Lösung wasserlöslicher Secalesäuren mit Alkohol von Zucker und Salzen befreit. Klare rotbraune Flüssigkeit.

Zu den Versuchen wurden die Präparate mit Ringerlösung entsprechend verdünnt und von den Verdünnungen mit einer in $^1/_{100}$ ccm geteilten Pipette abgemessene, allmählich steigende Mengen in das Uterusbad gegeben.

C. Beschreibung der Versuche.

Jeweils soll nur ein typischer Versuch näher beschrieben werden.

I. Extractum secalis cornuti spissum.

Dieses Extract wurde in 8 Versuchen am isolierten Rattenuterus und in 2 Versuchen am isolierten Meerschweinchenuterus geprüft. Die Angaben der Konzentration beziehen sich auf den Gehalt an Droge.

Versuch 3. 21. 7. 33.

Weibliche Ratte. 210 gr.

6.35 Uhr 1,2 ccm der 25%igen Urethanlösung subkutan injiziert.
9.45 Uhr Präparation des rechten Uterushorns und Einhängen in 25 ccm Ringerlösung; Badtemperatur 40°.

9.58 Uhr Beginn der Registrierung: Große, regelmäßige, nicht ganz gleichmäßige Spontankontraktionen.
10.06 Uhr + 0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 100 des Originalextracts = 1 : 8750 Konzentration.
Augenblickliche erhebliche Zunahme des Tonus und unregelmäßige Wehentätigkeit. Die Kontraktionen sind ungleich groß, die Erschlaffungen nicht vollständig.
10.36 Uhr Schluß des Versuches.

Ebenso zeigte ein anderes mit großen gleichmäßigen Kontraktionen arbeitendes Uterushorn bei der oben angegebenen Konzentration 1 : 8750 eine sehr deutliche Tonussteigerung; im Vergleich zum vorigen Versuch war die Wirkung aber mäßiger, was sich daraus zu erklären scheint, daß vorher bereits 3 unwirksame Konzentrationen gegeben worden waren.

14 Tage später konnte die eben besprochene Wirkung an 6 weiteren Rattenversuchen nicht mehr nachgewiesen werden. Das nicht unter besonderen Vorsichtsmaßregeln aufbewahrte Extract hatte infolge der Hitze im Laboratorium so stark an Wirkung abgenommen, daß nicht einmal mehr mit 4 mal so starken Konzentrationen eine Wirkung zu erzielen war. Es gelang nun überhaupt nicht mehr, am Rattenuterus eine eindeutige Wirkung festzustellen. Z. B. ließ ein Versuch erst bei einer durch 3 Zugaben erreichten Konzentration von 1 : 4000 eine nach 6 Minuten eintretende geringe Verlangsamung des Rhythmus und Tonussenkung erkennen. Bei der nächsten Konzentration 1 : 2500 wurde die Verlangsamung deutlicher. (Aehnlich verhielt sich ein anderes Horn). Es wurde ausgewaschen, und jetzt war als Nachwirkung die Verlangsamung sehr deutlich. Bei der Konzentration 1 : 8750 trat eine Beschleunigung der Rhythmik zutage, die bei der Konzentration 1 : 625 etwa zur Verdoppelung der Frequenz führte; dadurch war der Rhythmus kaum mehr vom primären Spontanrhythmus verschieden, nur die Ausschläge waren infolge der besseren Erschlaffung entschieden größer. In den 3 übrigen Versuchen war überhaupt keine Wirkung erkennbar.

Die zwei Versuche am isolierten Uterus des Meerschweinchens wurden noch vor Beginn der Hitzeperiode, die in den ersten 14 Tagen des August auftrat, ausgeführt. Dementsprechend waren auch die Resultate; es folgt:

Versuch 21. 31. 7. 33.

Meerschweinchen. 400 gr.

6.30 Uhr 2,4 ccm der 25% igen Urethanlösung subkutan injiziert.
15.30 Uhr Rechtes Uterushorn präpariert und in 35 ccm Ringerlösung eingehängt; Badtemperatur 40°.
15.48 Uhr Beginn der Registrierung: keine Spontankontraktionen.

16.01 Uhr 0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 200 des Originalextraktes = 1 : 70 000. Keine Wirkung.
16.11 Uhr 0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 200 des Originalextrakts = 1 : 35000. Keine Wirkung.
16.20 Uhr 0,3 ccm einer Verdünnung 1 : 200 des Originalextrakts = 1 : 14000. Einzelne kleine Kontraktionen.
16.35 Uhr 0,3 ccm einer Verdünnung 1 : 200 des Originalextrakts = 1 : 8750. Tätigkeit des Organs etwas verstärkt. Geringe Größenzunahme der Kontraktionen.
16.50 Uhr 0,2 ccm einer Verdünnung 1 : 100 des Originalextrakts = 1 : 5830. Große tonische Kontraktur, die aber nach 7—8 Min. zur Norm abfüllt. Die jetzt folgenden Kontraktionen sind gegen die vorhergehenden deutlich vergrößert.
17.30 Uhr 0,2 ccm einer Verdünnung 1 : 100 des Originalextrakts = 1 : 4375. Auf eine erneute tonische Kontraktur folgen gegen vorher nochmals vergrößerte Kontraktionen.
17.49 Uhr 0,95 ccm einer Verdünnung 1 : 100 des Originalextrakts = 1 : 2000. Die Größe der Kontraktionen hat offenbar ihr Maximum erreicht und beträgt etwa das Dreifache wie bei der Konzentration 1 : 5830; die Kontraktionen sind ungleich groß. Der Tonus hat für die Dauer des Versuchs, wenn auch nicht sehr erheblich, zugenommen.
19.05 Uhr Schluß des Versuches.

Der zweite Versuch am isolierten Meerschweinchenuterus ergab das gleiche Resultat. Das Uterushorn stammte von dem selben Tier und machte ebenfalls keine Spontankontraktionen. Schon bei der Konzentration 1 : 10000 war eine Wirkung zu erkennen, während die geringeren Konzentrationen vorher unwirksam waren. Die Konzentrationen wurden bei 1 : 5000 und weiterhin bei der letzten Konzentration 1 : 3500 immer größer und der Tonus nahm unverkennbar zu.

II. Von spezifischen Alkaloiden befreites und gereinigtes Extract.

Dieses Extract wurde dreimal am isolierten Uterus der Ratte und zweimal an dem des Meerschweinchens geprüft. An einem isolierten Rattenuterus wurde die deutlichste Wirkung bei einer Konzentration 1 : 350 gesehen. Spontan war die Erschlaffung mangelhaft und der Rhythmus schnell. Die Wirkung bestand in einer sehr deutlichen aber mäßigen Tonuszunahme und in einer deutlichen Rhythmusstörung; die Erschlaffungen waren nämlich ganz ungleichmäßig. Die Endkonzentration war durch die dritte Zugabe erreicht worden. In einem zweiten Versuch war eine deutliche Tonuszunahme schon bei einer 5 mal stärkeren Verdünnung 1 : 1750 ganz klar zutage getreten; es ist aber nicht außer Acht zu lassen, daß diese Konzentration durch einmalige Zugabe erreicht wurde. Bei der nächsten Konzentration 1 : 1000 wurde in demselben Versuch auch die oben besprochene Arhythmie deutlich und bei den folgenden 5 Konzentrationen, welche bis 1 : 100 stiegen, wurde die Unregelmäßigkeit noch stärker, sie ließ sich aber von der Konzen-

tration 1 : 700 ab nicht mehr steigern. Dieselbe Wirkung wurde im dritten Versuch erzielt, nur war hier eine deutliche Störung des Rhythmus schon bei einer Konzentration 1 : 8750 zu erkennen.

In den beiden Versuchen am isolierten Uterushorn des Meerschweinchens zeigte das Extract eine gut übereinstimmende Wirkung. Beide Uterushörner vom gleichen Tier machten Spontankontraktion. Es zeigte sich folgende Wirkung in Versuch 18 vom 28. 7. 33.

Meerschweinchen. 370 gr.

6.15 Uhr	2,2 ccm der 25%igen Urethanlösung subkutan injiziert.
10.50 Uhr	Präparation des linken Uterushorns und Einhängen in 35 ccm Ringerlösung. Badtemperatur 42°.
11.05 Uhr	Beginn der Registrierung. Mäßige Spontankontraktionen, darunter solche tonischen Charakters.
11.16 Uhr	0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 25 des Originalextrakts = 1 : 8750. Nach 5 Minuten deutliche und ziemlich starke Erregung; Beschleunigung des Rhythmus.
11.36 Uhr	0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 25 des Originalextrakts = 1 : 4375. Die Erregung ist etwas stärker und tritt schon nach 2 Min. ein.
11.40 Uhr	0,2 ccm einer Verdünnung 1 : 25 des Originalextrakts = 1 : 2187. Tonische Kontraktur vollständige Erschlaffung nach 7—8 Min.
11.54 Uhr	0,4 ccm einer Verdünnung 1 : 25 des Originalextrakts = 1 : 1043. Augenblickliche, fast dreimal so starke Kontraktion als vorher. Erschlaffung erst nach 10 Min. Darauf folgen recht kräftige Kontraktionen. Nach 20—25 Minuten wieder eine große Kontraktion. Es ist anscheinend der maximale Effekt erreicht. Wirkung hält bis
13.08 Uhr	Schluß des Versuches an.

Das zweite Uterushorn war im Eisschrank aufbewahrt gewesen. Vielleicht ist es dadurch empfindlicher geworden. Es stammt von Tier des oben beschriebenen Versuches. Hier zeigte sich schon bei der einmaligen Zugabe von 0,4 ccm der Verdünnung 1 : 25 des Originalextracts, entsprechend einer Konzentration 1 : 2187, der im vorigen Versuch bei der Konzentration 1 : 1043 erzielte, offenbar maximale Effekt. Daraus kann man wohl mit Recht schließen, daß die Wirkung bei der Konzentration 1 : 2000 viel größer ist, wenn diese durch einmalige Zugabe erreicht wird.

III. Präparat frei von spezifischen Alkaloiden und Histamin.

Dieses Präparat wurde 6 mal am isolierten Ratten- und 5 mal am isolierten Meerschweinchenuterus geprüft. Die Konzentrationen sind auf Droge bezogen. Eine sehr starke und augenblicklich auftretende Tonussteigerung konnte am isolierten Rattenuterus mit der Konzentration 1 : 62 erzielt werden. Das Uterushorn stammte

von einer kurz vorher verendeten, aber noch warmen Ratte und zeigte große gleichmäßige spontane Kontraktionen. Das Gift ließ sich anscheinend nicht auswaschen und seine erneute Zugabe der Konzentration 1 : 62 konnte keine Aenderung bringen. Die eben beschriebene augenblickliche, starke Tonussteigerung konnte in einem zweiten Versuch erst bei der Konzentration 1 : 25 beobachtet werden. Hier vollführte jedoch das Uterushorn schon spontan unregelmäßige, große Kontraktionen; durch die Zugabe des Extrakts wurde die Rhythmusstörung deutlicher. In einem dritten Versuch war die Tonussteigerung ebenfalls bei der Konzentration 1 : 25 sehr deutlich. Sie trat in diesem Fall allerdings nicht augenblicklich ein, weil vorher zwei niedrigere, nicht ganz wirkungslose Zugaben gemacht waren. Dieser Versuch soll wegen besonderen Interesses aus den Protokollen wiedergegeben werden.

Versuch 29. 3. 8. 33.

Weibliche Ratte. 220 gr.

7.00 Uhr 1,7 ccm der 25% igen Urethanlösung subkutan injiziert. Tier tot, aber noch warm.
9.30 Uhr Präparation des Uterushorns, wird im Eisschrank aufgehoben.
15.20 Uhr Beginn der Registrierung: Gleichmäßig große, etwas langsame Spontankontrationen.
15.34 Uhr 0,7 ccm einer Verdünnung 1 : 5 des Orig.-Präparats = 1 : 62. Beginn einer ganz geringen, allmählichen Tonuszunahme.
15.49 Uhr 0,3 ccm einer Verdünnung 1 : 5 des Orig.-Präparats = 1 : 44. Allmählicher Fortschritt der geringen Tonuszunahme.
16.13 Uhr 0,15 ccm des unverdünnten Orig.-Präp. = 1 : 25. Tonuszunahme sehr deutlich, Gruppenbildung.
16.48 Uhr Schluß des Versuches.

2 weitere Versuche am isolierten Rattenuterus fielen aus der Reihe. An dem einen ließen die gleichmäßig kleinen Spontankontraktionen bei einer Konzentration 1 : 25 nur eine deutliche Vergrößerung erkennen; eine allmähliche Tonuszunahme war erst bei der Konzentration 1 : 12 ersichtlich. In einem letzten Versuch am isolierten Rattenuterus waren bei den Konzentrationen 1 : 50 und 1 : 12, welche durch die 6. und 7. Zugabe erreicht wurden, nur die Erschlaffungen etwas mangelhaft.

Von den 5 Versuchen am isolierten Uterus des Meerschweinchens bringe ich den für die Beurteilung entscheidenden Versuch.

Versuch 41. 14. 8. 33.

Meerschweinchen, weibl. 450 gr. schwer, brünstig?

6.15 Uhr 3,6 ccm der 25% igen Urethanlösung subkutan injiziert.
9.00 Uhr Präparation des rechten Uterushorns.
10.50 Uhr 2. Hälfte des im Eisschrank aufbewahrten rechten Uterushorns in 35 ccm Ringerlösung eingehängt. Badtemperatur 40°.
11.16 Uhr Beginn der Registrierung: keine Spontankontraktionen.

11.25 Uhr 0,35 ccm einer Verdünnung 1 : 10 des Orig.-Präp. III = 1 : 250. Sofort deutliche tonische Kontraktionen. Sie erfolgen in unregelmäßigen Abständen von 1 bis 5 Min.
11.55 Uhr 0,35 ccm einer Verdünnung 1 : 10 des Orig.-Präp. = 1 : 125. Die tonischen Kontrakturen werden größer und dauern 3—4 Min.
12.21 Uhr 0,35 ccm einer Verdünnung 1 : 10 des Orig.-Präp. = 1 : 83. Der tonische Charakter der 5 Min. dauernden Kontrakturen nimmt deutlich zu.
12.50 Uhr Schluß des Versuches.

Ein 2. Versuch ließ an einem Uterushorn, das von einem vermutlich brünstigen Meerschweinchens stammte, bei einmaliger Zugabe und der Konzentration 1 : 87 eine augenblicklich eintretende starke Erregung, die bereits nach 15 Min. wieder abgenommen hatte, erzielen. Die Tonuszunahme war vorübergehend, die Kontraktionen waren sehr groß. Der isolierte Uterus zeigte vorher keine Spontankontraktionen.

An einem weiteren Uterusstück, das sehr große Spontankontraktionen machte, wurde bei der auf einmal erreichten Konzentration 1 : 62 geradeso wie eben beschrieben, eine vorübergehende starke Erregung und Tonuszunahme beobachtet. Für einen weiteren Versuch wurde dieses Horn nunmehr über die Hälfte verkürzt; das Gift ließ sich aber anscheinend nicht auswaschen. Das Horn arbeitete jetzt in einem anderen Rhythmus. Durch erneute einmalige Zugabe der Konzentration 1 : 62 konnte die angegebene Wirkung nicht reproduziert werden. Erst die Konzentration 1 : 31 brachte nach 10 Min. eine bessere Erschlaffung.

Ein letzter Versuch am isolierten Uterus des Meerschweinchens war wegen der enorm großen Spontankontraktionen und der primären Arrhythmie sehr schwer zu beurteilen. Immerhin wurde bei einer Konzentration 1 : 62 dann 1 : 31 eine geringe Tonuszunahme immer deutlicher und bei 1 : 14 war die Tonuszunahme sehr ausgeprägt, die Kontraktionen verkleinert. Bei der Konzentration 1 : 250 war der Rhythmus durch das Auftreten von tonischen Kontrakturen deutlich verlangsamt, bei den nächst höheren Konzentrationen wurde er wieder rascher und bei Konzentration 1 : 14 war neben der Tonussteigerung der Rhythmus sekundär so beschleunigt, daß er im Vergleich mit dem Ausgangsrhythmus nur wenig verlangsamt war.

IV. Wasserlösliche dialysierbare 5 % ige Lösung von Secalesäuren. Saure Reaktion.

Dieses Präparat wurde 3 mal am isolierten Uterus der Ratte und 4 mal an dem des Meerschweinchens untersucht. Zur sicheren Entfernung des Chloroforms wurde so vorgegangen:

Es wurde zunächst durch ein trockenes Filter gegossen. Von dem Filtrat wurde 1 ccm abgemessen und für einige Zeit ins Vakuum gestellt; die zurückbleibende Flüssigkeit wurde mit Ringerlösung auf 5 ccm aufgefüllt und zum Versuch verwendet; die später angegebenen Konzentrationen beziehen sich auf das Originalpräparat.

Im ersten Versuch erwiesen sich die Konzentrationen 1 : 3500, 1 : 700 und 1 : 140 wirkungslos; nur bei der letzten Konzentration schien der vorher gestörte Rhythmus etwas reguliert zu sein.

Im Gegensatz dazu entfaltete das Präparat 3 Wochen später eine eindeutige, kräftige, tonussteigernde Wirkung. Bei der Konzentration 1 : 700 war die Tonussteigerung deutlich sichtbar, gleichzeitig wurden die Kontraktionen ungleichmäßig, ebenso die Erschlaffungen. Das Protokoll eines weiteren Versuchs bestätigt diese Beobachtung:

Versuch 45. 15. 8. 33.

Ratte, 170 gr.

6.15 Uhr 1 ccm der 25% igen Urethanlösung subkutan injiziert.
11.40 Uhr linkes Uterushorn präpariert und in 35 ccm Ringerlösung eingehängt. Badtemperatur 40°.
12.05 Uhr Beginn der Registrierung:
große, gleichmäßige Spontankontraktionen.
12.12 Uhr 0,05 ccm einer Verdünnung 1 : 5 des Orig.-Präp. = 1 : 3500.
mangelnde Erschlaffung angedeutet.
12.22 Uhr 0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 5 des Orig.-Präp. = 1 : 1750.
Deutliche Tonuszunahme bei gleichbleibender Größe der Kontraktionen.
12.35 Uhr 0,2 ccm einer Verdünnung 1 : 5 d. Orig.-Präp. = 1 : 1000.
Nochmalige ganz enorme Steigerung des Tonus und dadurch deutliche Verkleinerung der Kontraktionen.
15.53 Uhr Schluß des Versuches.

Ob der Unterschied in der Wirkung bei den früheren und späteren Versuchen auf eine Aenderung des Präparates zurückzuführen ist, läßt sich nachträglich nicht entscheiden, da für die anfängliche Wirkungslosigkeit nur ein Versuch vorliegt; gegen die anfangs einmal beobachtete Wirkungslosigkeit spricht der positive Ausfall der zur selben Zeit angestellten Versuche am isolierten Meerschweinchenuterus:

Versuch 15. 27. 7. 33.

Meerschweinchen, 300 gr., weibl.

13.00 Uhr 1,8 ccm der 25% igen Urethanlösung subkutan injiziert.
15.00 Uhr 1,0 ccm der 25% igen Urethanlösung subkutan injiziert.
15.30 Uhr rechtes Uterushorn präpariert und in 35 ccm Ringerlösung eingehängt; Badtemperatur 40°.
15.55 Uhr Beginn der Registrierung:
Nach anfänglichen Spontankontraktionen blieb das Uterushorn vollkommen ruhig.

16.10 Uhr 0,05 ccm einer Verdünnung 1 : 5 des Orig.-Präparats = 1 : 3500. 3 Min. dauernde tonische Kontraktur, anschließend regelmäßig etwas kleinere Kontraktionen.
16.20 Uhr 0,2 ccm einer Verdünnung 1 : 5 des Orig.-Präparats = 1 : 700. 4 Min. dauernde gegen vorher 2 mal so große tonische Kontraktur und Kontraktionen. Ganz erhebliche Tonuszunahme.
16.40 Uhr Schluß des Versuches.

Es wurde ausgewaschen; der Uterus zeigte jetzt keine Spontankontraktionen und wie vorher bei der Konzentration 1 : 3500 wurde jetzt bei der Konzentration 1 : 1750 eine deutliche Wirkung, deutliche Kontraktionen gesehen. Bei der nächsten Konzentration 1 : 700 war wie vorher eine große 4 Min. dauernde tonische Kontraktur und erhebliche Tonuszunahme beobachtet worden.

In einem weiteren Versuch waren trotz 4 verzettelter Zugaben die 5. und 6. und damit die Konzentrationen 1 : 700 und 1 : 500 imstande eine 10 Min. lang dauernde Kontraktur hervorzurufen, die sich alle 10 Min. wiederholte. In einem letzten Versuch zeigten sich spontane, 8 Min. dauernde, ziemlich hohe Tonusschwankungen. Bei der Konzentration 1 : 2500 (einmalige Zugabe) wurden eine augenblickliche kräftige Erregung und sehr große Kontraktionen verursacht.

V. 5 %ige neutralisierte Lösung wasserlöslicher Secalesäure mit Alkohol von Zucker und Salzen befreit.

Mit diesem Präparat wurde an 5 isolierten Uterispräparaten der Ratte und an 3 des Meerschweinchens gearbeitet. In 5 Versuchen am isolierten Rattenuterus kam es bei 3 zu einer deutlichen Tonussenkung. Im ersten Fall wurde sie erzielt durch eine einmalige Zugabe bei der Konzentration 1 : 140; hier kam es zunächst zu einer 2 Min. dauernden tonischen Kontraktion, dann aber mit Absinken des Tonus zur Verkleinerung der Ausschläge; schließlich wurden die Kontraktionen ungleich groß und etwas verlangsamt.

Im 2. Versuch war an dem unregelmäßig arbeitenden Organ bei der Konzentration 1 : 3500 keine deutliche Wirkung zu erkennen bei der folgenden Konzentration 1 : 700 trat aber die Tonussenkung schon zutage, wurde bei der Konzentration 1 : 140 noch verstärkt. Die Höhe der Kontraktionen nahm hier ganz erheblich ab. Der 3. Versuch, bei dem die Tonussenkung allerdings erst bei der Konzentration 1 : 70 deutlich zu erkennen war, sei im folgenden wiedergegeben:

Versuch 24. 2. 8. 33.

Ratte, weibl. 230 gr.
7.00 Uhr 1,4 ccm der 25%igen Urethanlösung subkutan injiziert.
11.30 Uhr Präparation des rechten Uterushorns.

11.45 Uhr Uterushorn in 35 cm Ringerlösung eingehängt. Badtemperatur 40°.
11.52 Uhr Beginn der Registrierung.
Kontraktionen ungleich groß, Rhythmus unregelmäßig.
12.09 Uhr 0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 10 des Orig.-Extrakts = 1 : 3500. Geringe Rhythmusstörung.
12.19 Uhr 0,4 ccm einer Verdünnung 1 : 10 des Orig.Extrakts = 1 : 700. Wirkung wie vorher.
12.29 Uhr 0,2 ccm des unverdünnten Orig.-Extraktes = 1 : 140. Rhythmusstörung etwas deutlicher.
12.48 Uhr 0,25 ccm des unverdünnten Orig.-Extrakts = 1 : 70. Deutliche Tonussenkung, Rhythmusverlangsamung, Verkleinerung der Kontraktionen.
13.25 Uhr Schluß des Versuches.

In 2 anderen Versuchen, bei denen es sich von vorneherein um kräftig und gleichmäßig arbeitende Organe handelte, sahen wir die Tonussenkung allerdings nicht; in dem einen Versuch blieb die Konzentration 1 : 700 und die ihr folgende 1 : 140 überhaupt ohne wesentliche Wirkung, im anderen Fall trat nach den Konzentrationen 1 : 3500 und 1 : 700, erst bei der Konzentration 1 : 140, dann aber eine deutliche Wirkung auf; sie bestand aber im Gegensatz zu den oben beschriebenen Fällen in einer mäßigen Tonussteigerung, einer geringen Beschleunigung und einer Rhytmusstörung, die wenigstens vorübergehend zu einer Gruppenbildung führte.

Auch am isolierten Meerschweinchenuterus war die Wirkung wie sich in 3 Versuchen zeigte, gering, wenn sie auch schon bei höheren Verdünnungen auftrat, als in den Rattenversuchen; An einem Uterushorn, das spontan jede 7. Minute eine große Kontraktion ausführte, kam es bei der Konzentration 1 : 2500 schon zu einer mäßigen Vergrößerung, die bei der folgenden Konzentration 1 : 1000 noch etwas zunahm, ohne daß der Rhythmus gestört wurde. Schließlich bei der Konzentration 1 : 500 erfolgte eine länger dauernde Kontraktion, die noch vor ihrem völligen Abfall in die nächste, im Rhythmus bleibende Kontraktion überging.

Bei einem spontan sehr unregelmäßig sich kontrahierenden anderen Uterusprăparat war eine Wirkung bei der Konzentration 1 : 3500 nicht erkennbar, bei der Konzentration 1 : 1167 trat nach etwa 20 Min. eine große, langsam sich lösende Kontraktion auf, die sich unter der folgenden Konzentration 1 : 580 in gleicher Weise wiederholte und bei der Konzentration 1 : 390 an Dauer zunahm. Aehnlich verlief

Versuch 22. 1. 8. 33.

Meerschweinchen, 380 gr.

6.15 Uhr 2,2 ccm der 25% igen Urethanlösung subkutan injiziert.
10,15 Uhr 0,8 ccm der 25% igen Urethanlösung subkutan injiziert.

10.45 Uhr Rechtes Uterushorn präpariert und in 35 ccm Ringerlösung eingehängt. Badtemperatur 40°.
11.19 Uhr Beginn der Registrierung:
Spontan ganz geringe Tonusschwankungen und ganz kleine Kontraktionen.
11.31 Uhr 0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 10 des Orig.-Extraktes = 1 : 3500.
Kontraktionen größer.
11.49 Uhr 0,1 ccm einer Verdünnung 1 : 10 des Orig.-Extraktes = 1 : 1750.
Kontraktionen wiederum größer, nach 7 Min. eine in 10 Min. vorübergehende, geringe Tonuszunahme.
12.10 Uhr 0,2 ccm einer Verdünnung 1 : 10 des Orig.-Extraktes = 1 : 875.
Kontraktionen nochmals vergrößert, nach 10 Min. eine gegen vorher ziemlich starke, in 7 Minuten vorübergehende Tonuszunahme.
12.45 Uhr 0,3 ccm einer Verdünnung 1 : 10 des Orig.-Extraktes = 1 : 500.
Sofort beginnende, 5 Min. bis zur normalen Erschlaffung dauernde tonische Kontraktur und weitere kräftige Kontraktionen.
12.22 Uhr Schluß des Versuches.

D. Besprechung der Versuchsergebnisse.

In Bezug auf die Wirkung am isolierten, überlebenden Uterus besteht in den von uns untersuchten Präparaten ein grundsätzlicher Unterschied. Bei den Extrakten müssen wir 2 Gruppen unterscheiden. Natives Mutterkornextrakt nach den Vorschriften der Pharmakopoe hergestellt und mehr oder minder gereinigte Extrakte. Extractum secalis cornuti spissum ist als ungereinigt anzusehen, mit ziemlich allen Bestandteilen des Mutterkorns und deren Zersetzungsprodukten. Extrakt II enthält in der Hauptsache wohl Histamin und Salze, Präparat III Salze enthaltend, ist frei von Alkaloiden und Histamin. Eine zweite Gruppe enthält vorwiegend Secalesäuren in 5%iger Lösung. Ein quantitativer Vergleich beider Gruppen ist nicht zulässig, weil man nicht weiß, ob und wieviel Prozent Secalesäuren in den alkaloid- und histaminhaltigen Extrakten anwesend waren. Ein qualitativer Vergleich der beiden Gruppen kommt von vorneherein nicht in Frage, weil das die Wirkung auslösende Gemenge von wirksamen Substanzen in beiden Gruppen nicht das gleiche ist; einmal muß die Ursache der Wirkung in Spuren von Alkaloiden und Histamin, das andere Mal in den Secalesäuren bzw. gewissen Salzen oder auch in der Reaktion gesucht werden. Es wird sich darum handeln, innerhalb jeder Gruppe das Gemeinsame und Wesentliche der Effekte zusammenzufassen und die Präparate unter Berücksichtigung gewisser Gesichtspunkte zu beurteilen. Vor allem war darauf zu achten, ob bei gleicher Konzentration der Extrakte sowohl beim Ratten- wie beim Meerschweinchenuterus derselbe Effekt erzielt werden konnte, nach welcher Zeit

und mit welcher Intensität er auftrat. Dabei konnte die wichtige Feststellung gemacht werden, daß allmählich steigende, verzettelte Dosen einen ganz anderen Effekt hatten als eine einmalige höhere Gabe. Hier spielen zweifellos „dynamische" und „statische" Arzneimittelwirkung eine Rolle. Nahezu einheitliche Wirkung wurde durch die Präparate I, II und III am Rattenuterus in einer augenblicklichen Tonuszunahme gesehen. Damit war aber immer eine Rhythmusstörung verbunden, ferner ungleiche Größe der Kontraktionen und unvollständige Erschlaffung oder aber Beschleunigung, bzw. Verlangsamung. Diese Rhythmusstörung kann aber wegen Unübersichtlichkeit nicht zur Beurteilung herangezogen werden. Auch kann natürlich eine anscheinend klare Wirkung, die mit hohen, 50 bis 200 mal stärkeren Konzentrationen, wie z. B. 1 : 62 im Gegensatz zu 1 : 8750, erzielt wurde, nicht für irgend einen Stoff als typisch oder als spezifisch angesprochen werden. Am isolierten Meerschweinchenuterus galt als Kriterium der „wesentlichen" Wirkung die tonische Kontraktur; damit ging gewöhnlich eine Vergrößerung der Kontraktionen oder geringe Tonuszunahme oder vorübergehende Erregung einher.

Bei einem Rückblick auf die Versuche stellt sich heraus, daß Präparat I: Extractum secalis cornuti spissum im Ratten- und Meerschweinchenversuch die als „wesentlich" bezeichneten Eigenschaften bei den Konzentrationen 1 : 8000 und 1 : 6000 besitzt. Die Wirkung dieses Extrakts war aber nicht konstant! Auf diese Tatsache wurde schon bei der vorausgehenden Beschreibung der Versuche hingewiesen. Das von spezifischen Alkaloiden befreite und gereinigte Extrakt II zeigte die „wesentlichen" Eigenschaften am isolierten Ratten- und Meerschweinchenuterus, jedoch in geringerem Ausmaße bei der Konzentration 1 : 2000. Präparat I wirkt also 4 mal so stark. Die Wirksamkeit des Präparates III frei von spezifischen Alkaloiden und Histamin war am isolierten Rattenuterus fast gleich Null zu setzen. Im Vergleich mit Präp. I mußten 350 mal stärkere Konzentrationen verwendet werden, um die typische Wirkung zu erzielen. Auch am isolierten Meerschweinchenuterus konnte das Gleiche festgestellt werden. Die tonischen Kontraktionen traten zwar augenblicklich ein, aber selbst bei hoher Konzentration 1 : 83 war der Charakter der tonischen Kontraktionen nicht besonders ausgeprägt. Bei dieser Konzentration war außerdem in einem 2. Versuch nur eine augenscheinliche starke Erregung, eine Vergrößerung der Kontraktionen mit geringer Tonuszunahme, aber garnichts von einer tonischen Kontraktur zu beobachten.

Bei der zweiten Gruppe von Mutterkornextrakten mit „Secalesäuren" kann man nicht so sicher wie bei der ersten

Gruppe von einer „wesentlichen" Wirkung sprechen. Präp. IV wirkte sowohl in den Versuchsreihen am isolierten Rattenuterus, als auch am isolierten Meerschweinchenuterus bei den Konzentrationen 1 : 2000 bis 1 : 700. Am Rattenuterus kann man eine deutliche Tonuszunahme, am Meerschweinchenuterus eine augenblickliche tonische Kontraktur als „wesentlich" bezeichnen. Die tonische Kontraktur ist aber nicht besonders ausgesprochen gewesen. Außerdem kommt es am Meerschweinchenuterus bei der Konzentration 1 : 700 auch zu einer ganz erheblichen Tonuszunahme, die wahrscheinlich auch mit Präp. I u. II mit diesen hohen Konzentrationen erreicht worden sein dürfte. Unter Umständen kann auch eine augenblickliche starke Erregung auftreten. Am isolierten Rattenuterus konnte mit Präp. IV: Wasserlösliche, dialysierbare, 5% ige Lösung von Secalesäuren, saure Reaktion, in einem Fall die Tonuszunahme bei keiner noch so hohen Konzentration beobachtet werden. Der große Unterschied der wirksamen Konzentrationen, der nicht eindeutige Wirkungseffekt und vor allem die Tatsache, daß die Lösungen leicht sauren Charakter zeigten, und daß eine Salzwirkung in Frage kommen könnte, lassen die spezifische Wirksamkeit des Präparates IV sehr fraglich erscheinen.

Ebenso muß die typische Wirkung des Präp. V: 5% ige neutralisierte Lösung wasserlöslicher Secalesäure mit Alkohol von Zucker und Salzen befreit, erst recht fraglich erscheinen, konnten doch Konzentrationen 1 : 140 am isolierten Rattenuterus nicht immer regelmäßig gleiche Wirkung, nämlich Tonussenkung hervorbringen. Gegen eine typische Wirkung spricht auch der ungleiche Ausfall der Versuche am Rattenuterus einerseits und am Meerschweinchenuterus andererseits. Wollte man in den Versuchen am Meerschweinchenuterus die typische Wirkung in einer tonischen Kontraktur sehen, dann war diese Wirkung immerhin schon ersichtlich bei der Konzentration 1 : 1000, deutlich war sie allerdings erst bei der Konzentration 1 : 500. Die „wesentliche" Wirkung tritt sonach bei 1 : 1000 resp. 1 : 500 auf. Der große Unterschied der wirksamen Konzentrationen, die besonders hohe Konzentration in den Versuchen am Rattenuterus und die unklare Wirkung verbietet es, von einer eindeutig typischen Wirkung zu sprechen.

E. Zusammenfassung.

1. Die spezifischen Alkaloide Ergotoxin und Ergotamin werden heute fast allgemein als die Träger der Mutterkornwirkung angesehen.

2. Der Engländer Moir (3) hat neuerdings am Puerperaluterus der Frau bei peroraler Verabreichung von praktisch alkaloidfreien Mutterkornextrakten eine starke Wirkung beobachtet, die nicht von Pyramin oder Histamin oder deren Kombination mit Alkaloiden herrühren kann. Er glaubt damit einen bis jetzt übersehenen, noch nicht identifizierten Stoff als Träger der spezifischen Mutterkornwirkung ansprechen zu können.

3. Unsere Untersuchungen am isolierten Uterus der Ratte und des Meerschweinchens sind ein neuer Beweis für die längst bekannte Tatsache, daß Mutterkornextrakte mit zunehmender Reinigung oder Zersetzung an pharmakologischer Wirksamkeit bedeutend abnehmen.

4. Das ungereinigte extractum spissum verlor seine Wirksamkeit während einer Sommerhitzeperiode von 14 Tagen fast völlig.

5. Die Mutterkornextrakte, welche nur Secalesäuren enthielten, zeigten erst bei hoher Konzentration eine sehr schwankende, ungleichmäßige und auch nicht ganz einwandfreie Wirkung.

6. Die vorliegenden Untersuchungen wurden an ausgeschnittenen überlebenden Uteri von Ratten und Meerschweinchen durchgeführt, während sich Moir (3) des puerperalen, menschlichen Uterus in situ bediente. Schon durch den Unterschied in der Methodik dürften sich ohne Weiteres die verschiedenen Ergebnisse erklären. An der isolierten Gebärmutter konnte keine wirksame Substanz, wie sie Moir fand, nachgewiesen werden. Vielmehr konnte von uns nur festgestellt werden, daß mit der fortgesetzten „Reinigung" der Mutterkornextrakte, also Abtrennung verschiedener chemischer Bestandteile, wie Alkaloide, Histamin, Tyramin u. s. f. die Wirkung ständig verändert wird und abnimmt. Die zuletzt übrigbleibenden „Secalesäuren" und Salze haben erst bei höherer Konzentration eine ungleichmäßige Wirkung auf die isolierte Gebärmutter.

Ganz besonders danke ich Herrn Prof. Schübel für die Ueberlassung und Durchsicht der Arbeit und Herrn Dr. Gehlen für seine wertvolle Unterstützung.

Literaturnachweis.

1. Stoll, A.: Die Naturwissenschaften. Heft 41. S. 752. (1932).
2. Rothlin, E.: Pharmazeutische Zentralhalle. Jhg. 66 Nr. 14 (1925) (Zum Mutterkornproblem).
3. Moir, Chassar: Brit. Med. Journ. Nr. 3728. S. 1119 (1932).
4. Knaffl-Lenz: Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden. Heft 9, S. 1528 (1931).
5. Rothlin und Schegg: Wiener Med. Wochenschr. Nr. 36 und 38 (1925). „Ueber den heutigen Stand des Mutterkornproblems."
6. Rothlin E.: Klin. Wochenschr. Nr. 46 und 47. „Ueber die spezifisch wirksamen Substanzen des Mutterkorns."
7. Stoll, A.: Schweizerische Med. Wochenschr. 57 Jhg. S. 106 (1927).
8. Schegg, K. E.: Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 45, Heft 3/4 (1925). „Experimenteller Beitrag zur Methodik für den Nachweis der Spezifität der Mutterkornpräparate.
9. Barger, Stoll, A.: Rothlin, E. Langecker, H.: Verhandlungen der deutschen Pharmakologischen Gesellschaft. 8. Tagung. S. 105. (1928).

Lebenslauf.

Ich Johann Wutz, wurde geboren am 15. März 1908 zu Schwarzach (Oberpfalz). Von 1914 bis 1918 besuchte ich die Volksschule in Neukirchen b./S., dann das Alte Gymnasium in Regensburg, wo ich im Frühjahr 1927 die Reifeprüfung bestand. Vom Sommersemester 1927 bis einschließlich S.S. 1928 studierte ich an der Philosophisch-Theologischen Hochschule in Regensburg. Nach 3 weiteren medizinischen Semestern an der Universität Erlangen wurde ich nach bestandener Vorprüfung im März 1930 zum klinischen Studium zugelassen. Nach weiteren 6 Semestern bestand ich im Juli 1933 die ärztliche Prüfung.